

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1965 - N° 679

**Contribution à l'étude des manifestations
digestives de l'agammaglobulinémie**

**A propos d'une observation d'hépatite
virale d'évolution cirrhogène**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de Médecine

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT
LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON*

LE 15 MARS 1965

par

MUAMBA Joseph

Né le 28 Octobre 1935 à LUÉBO (Congo-Léopoldville)

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1965 - N° 679

**Contribution à l'étude des manifestations
digestives de l'agammaglobulinémie**

**A propos d'une observation d'hépatite
virale d'évolution cirrhogène**

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de Médecine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT
LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

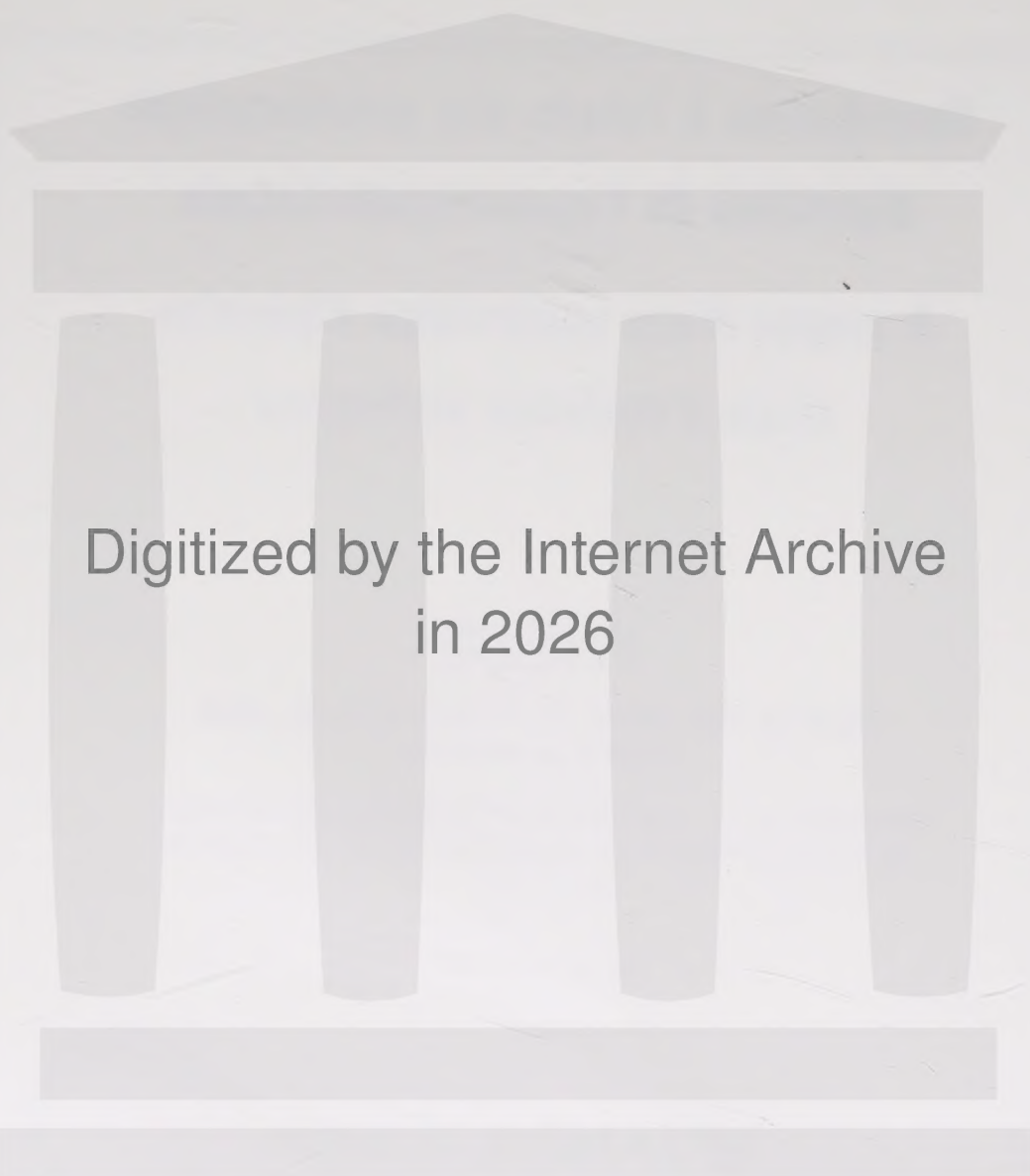
LE 15 MARS 1965

par

MUAMBA Joseph

Né le 28 Octobre 1935 à LUÉBO (Congo-Léopoldville)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0035

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSOINNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. A. LEPINE - Membre de l'Académie

M. M. REEMANN - Correspondant de l'Académie

Doyen : M. A. F. CHER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REYOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURQUAND, MAZEL, GARN, GATE,
MARTIN, GARRIELLE, SASTY, DUCLOS, GUILLEMINET, REEMANN, ROCHET,
WILLIAMS.

PROFESSEURS

MM. CHERET	Clinique nérologique
PONTIER (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAMPE	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMRON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale E
PAPPERT-REYNAULT	Clinique médicale E
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CHOUZAT	Clinique médicale C
ENGELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REYOL	Pharmacie galénique
PIGRIAN	Clinique dermatologique
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A

MM. SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'au- dio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et trau- matologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infan- tiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceu- tique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire

MM. BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

M. BONAMOUR	Ophtalmologie
-------------	---------------

MM. MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique gynécologique
X.....	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique

MM. COLIN
de MOURGUES Georges
DEVIC
DUMONT Martial
DURAND
FRANCILLON
SAUBIER
SCHOTT
ALLEGRE
CHASSARD
FAYASSE
GAILLARD
GARDE
HUGONNIER
MARET
MORNEX
NORMAND
PERRIN André
DUMAS
GARMIER
NOEL
SCHNEPP

Médecine légale
Chirurgie générale
Médecine générale
Obstétrique
Urologie
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Neuro-psychiatrie
Neuro-chirurgie
Electro-radiologie
Orthopédie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine générale
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Stomatologie
Obstétrique
Médecine générale
Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur GIRARD

Assesseurs : MM. THIVOLET
FAUCON
LAMBERT

1) Oh "Père", sois béni et glorifié à jamais pour ta miséricorde envers nous.

2) Oh toi mon pays.

L'avenir meilleur ne peut te venir que du travail de chacun de tes enfants.

3) Et toi mon peuple :

L'heure vient de sonner, réveille toi de ton sommeil, prends ta houe et travaille.

Que le pardon soit ton gage pour tout rassembler.

IN MEMORIAM

A la mémoire de mon grand-père : le Prince Lazare Muamba

En témoignage de notre affection pour tout ce que nous te devons.

A la mémoire de ma mère : Misenga-Kanda Benecki

Oui mère, ceci est le seul signe qui me reste pour te témoigner mon affection et ma reconnaissance pour m'avoir donné le jour. Je regrette que tu ne puisses être présente à ce moment unique dans notre vie.

Ce travail qui était ton désir vient de s'achever.

A la mémoire de mon grand-frère : Denis-Jacques TSHITUNGI-K (in mémoriam)

Pour toute mon affection envers toi.

A la mémoire de ma femme : Jos-Francisca Muamba/NDomba

A qui je dédie ce modeste travail qui est sien et le reste à jamais.

Les moments douloureux passés ensemble n'ont fait que contribuer à l'achèvement de ces pages. Dans ton agonie, tu n'as cessé de me dire : Tudos finir la thèse.

Plus que jamais nous nous sentons unis.

Bena lukuna betu lelu badi ne disanka, Kadi tubafuile luse bualu kabena bamanya tshidibo benza.

NDOMBA wanyi Binsonji bianyi biakulua biakudia bianyi bia butuku ne munda-munya - SANKA - SANKA.

A la mémoire de nos amis et parents

- J. Muamba - MABIKA
- Denise Tshiabo
- Papa Beaugard-Kabongo
- Louis Wembo K.
- L. Makelele
- R.P. Don Augustin Van der Heyden (Bénédictin)
- P. Ilunga.

Avec nos meilleurs souvenirs.

A mes enfants chéris (enfants du père)

Mis-Marie-Virginie
Nd. Jacqueline-Nicole

Vous étiez pour nous un soutien moral de grande importance, dans le froid et l'aneige, loin de chez nous ; aujourd'hui vous restez notre seul espoir et le but de notre vie.

Soyez bénies !

A mon père : Jacques Kanda-Muamba

Mu Kudila butuku ne munya, mu kulomba kueba kua Nzambi, ke bualu kai mudimu eu udi ujika.

Kadi katuena ne mei makuabo, tudi tutua binu bietu hanshi tukuela tuasakidila ne tukulomba dibenesha dilenga.

A toute notre famille :

Ma grand-mère Anne NGALULA

Mes oncles et tantes : Pierre L.K. - James Maddy

Isaac Maurice - Esther

Rebecca - Rachaelle

Louise - Marie

Mes frères et soeurs : Léon-Samy M.

Denis-K-TSHITUNGI

Mathias-Kazadi

Anne Betu

Marie-Jeanne - Antoinette

Esther T. - Elisabeth

Anne MUAKANDA

Mes cousins et cousines : Charles - Gustave - Grégoire

Monique - Jacques

Mes neveux et nièces : André - Jacques - Kabamba - Charlotte

Mes beaux-frères et belles-soeurs : Simon TAMBWE - David ILUNGA

Pierre - Christine KALALA

Pelagie NYADU - Jean SOKI

Georges SOKI - Henriette MUJINGA

Marie-Louise - Sébastien KALONZO, etc...

En souvenir de nos sentiments familiaux.

A ma belle-mère : Kanku Marie MUA.MBUYI

Avec mes meilleurs sentiments familiaux.

Mu Kanyinganyinga kakole, mu kudila butuku ne munya, mudimu eu wikale luhiku lua milayi yanyi ku mesu kua mukajianyi se : kulekedi mamu to. Binsonji Biebe mbianyi kabidi.

Kudi Baku Banyi : Madeleine Mutuala

Kankolongo J.

Sébastien Kalonzo

Alexandre Makolo

Alexis Kandolo

Ne luse ne muadi ku mesu, itabai mudimu eu wikale wenu mene.

TANGILAI VIRGINIE ne NICOLE BIMPE.

A notre Maître et Président de Thèse -

Monsieur le Professeur Marcel Girard

- Professeur de la Clinique Médicale à la Faculté (Hôpital de la Croix-Rousse).
- Secrétaire général des médecins francophones pour l'expansion scientifique et médicale post-universitaire.
- Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui, par ses précieux conseils au cours de notre stage passé dans son Service, nous a aidé à l'orientation de ce travail.

Qu'il nous soit permis, Cher Maître, de vous exprimer notre profonde gratitude, pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant la Présidence de notre Thèse.

Plus qu'un Maître, il nous a accueilli comme un père de famille dans son Service ; son expérience et son enseignement au cours des colloques nous ont été d'un grand intérêt.

Oui Maître, nous vous rendons hommage sincère et vous remercions de tout notre coeur pour votre dévouement.

A nos Maîtres et Juges

A Monsieur le Docteur Jean Thivolet

Professeur Agrégé à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
Conseiller local de l'O.M.S. à Lyon (Congolais).
Médecin des Hôpitaux.

Ses conseils et ses encouragements durant notre séjour à Lyon nous ont été précieux.

Nous le remercions sincèrement pour la gentillesse avec laquelle il a accepté de siéger au Jury de notre Thèse.

A Monsieur le Docteur Faucon

Professeur Agrégé à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie.

Son enseignement au cours de notre passage dans son laboratoire de Pharmacodynamie, a fait que nous puissions garder de lui une grande admiration.

Plus qu'un ami, nous tenons à le remercier de tout coeur pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger à ce Jury et lui restons uni.

A Monsieur le Docteur René Lambert

Professeur Agrégé.
Médecin des Hôpitaux.

Il a bien voulu, malgré ses nombreuses occupations de laboratoire, nous juger.

Nous gardons de lui un souvenir précieux au cours de notre stage dans son Service, alors qu'il était Chef de Clinique.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère amitié et de nos remerciements les plus émus.

A Monsieur le Docteur André Bel

Médecin Assistant des Hôpitaux.

Ce travail est sien, c'est lui et lui seul qui nous a aidé d'un amour sincère à l'achever, alors qu'il est tiré à gauche et à droite par de multiples occupations.

Durant notre connaissance, nous l'avons considéré comme ami le plus sincère.

Il nous a guidé dans notre stage passé à l'Hôpital de la Croix-Rousse, et nous avons apprécié la qualité de son enseignement.

Soucieux de l'exactitude, concis dans les termes, il nous a été d'une aide précieuse.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux et à la Faculté de Médecine de Lyon.

A nos Maîtres de la Clinique Eugène André (Mutualiste)

Monsieur le Docteur Guy Guerini

Monsieur le Docteur Louis Bardonnnet

L'enseignement qu'ils nous ont dispensé constitue le meilleur gage entre la France et le Congo. Nous en sommes profondément émus et reconnaissants.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Aux Membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (O. M. S.)

Monsieur le Docteur M. C. Candau

Directeur Général de l'O. M. S. à Genève

Monsieur le Docteur Dorole

Directeur Général Adjoint de l'O. M. S. à Genève

Monsieur le Docteur Petitpierre

Directeur du Service des Bourses d'Etudes à Genève

Monsieur le Docteur J. Galiacy

Médecin Général

Conseiller de tous les boursiers de l'O. M. S. en Europe

Monsieur le Docteur Bellerive

Représentant de l'O. M. S. à Léopoldville (Congo)

A Madame Jeanne Berger, Secrétaire Générale du Comité d'Accueil aux Etudiants
Etrangers

Et à ses Collaboratrices : Mesdames C. Husson et M. Gay

Nous nous souviendrons d'eux toute notre carrière pour l'aide qu'ils
ont apportée à notre pays par cet organisme humanitaire.
Qu'ils soient assurés de notre respectueuse gratitude.

A nos Amis et à leur Famille :

Monsieur et Madame L'Homme
Monsieur et Madame Diangenda
Monsieur et Madame Kisolokela
Monsieur le Docteur et Madame Muteta
Monsieur le Docteur et Madame Bellerive
Monsieur le Docteur et Madame NGandu-Kabeya
Monsieur le Docteur et Madame Muloko
Monsieur le Docteur et Madame Fumu-Tamuso
Monsieur le Docteur et Madame M'Vuala
Monsieur le Docteur et Madame Yunga
Monsieur le Docteur et Madame MBuy
A la Famille Zuliani

En souvenir de notre sincère amitié et de moments passés ensemble.

A Monsieur et Madame R. Bernard
A Monsieur et Madame M. Maynaud

Avec nos meilleurs vœux fraternels de paix profonde.

A tous nos amis de Lyon :

Monsieur et Madame A. Hyvernât
Monsieur et Madame Vincent
Monsieur et Madame Glas
Monsieur et Madame A. Berger
Monsieur et Madame P. Chaudy
Monsieur et Madame Y. Debize
Famille M.O. Goubier
Toute la famille Maillot
" Planchon
" Bernes (enfants du Père)
" Grand-Jean

A la famille Orange
Aux R.P. Guinand - Lescène - Devert
Aux Rdes Soeurs des Buers (Franciscaines)
Monsieur et Madame Philit

En souvenir de notre indéfectible amitié.
Ils ont été pour nous une aide morale de grande importance.
Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A tous nos Confrères et Compatriotes à Lyon.

INTRODUCTION

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC DIARRHEE CHRONIQUE ET HEPATITE D'EVOLUTION CIRRHOGENE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

L'agammaglobulinémie est une affection rare. Depuis l'observation princeps de Bruton en 1952 concernant un enfant présentant des incidents infectieux à répétition, plusieurs cas ont été publiés.

Notre désir ici n'est pas de reprendre une étude détaillée de ce sujet, mais ayant eu l'occasion d'étudier un cas d'agammaglobulinémie chez l'adulte avec diarrhée chronique et hépatite d'évolution cirrhogène, nous voulons simplement faire remarquer qu'à côté des infections répétées de l'arbre bronchopulmonaire très classiques, il existe des manifestations digestives qui méritent d'être relevées.

Notre observation est une occasion de rappeler les caractères fondamentaux de l'agammaglobulinémie, et d'insister sur quelques points essentiels de séméiologie clinique et biochimique.

CHAPITRE II

RAPPEL BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

Parmi les troubles du métabolisme protéique l'intérêt se porte actuellement, non sur les anomalies quantitatives des protéines plasmatiques dans leur ensemble, mais plus spécialement sur les anomalies qualitatives de ces protéines ; dans ce dernier groupe, on s'est attaché à l'étude des insuffisances en gammaglobulines au cours de la néphrose lipoidique ainsi qu'au cours de certaines hypoprotéinémies globales de cause viscérale ou carentielle, voire même d'apparence essentielle (M. Bernheim et Coll.).

Mais la définition de Bruton d'un syndrome bien défini dans ses caractères cliniques et évolutifs en 1952, et dont le seul substratum pathogénique est une absence isolée en gammaglobulines sériques, a élargi de beaucoup le cadre des insuffisances en gammaglobulines.

De nombreux cas ont été publiés. On peut en compter plusieurs centaines. En 1957 Bernheim dénombrait 59 cas dont 40 cas chez l'enfant et 19 cas chez l'adulte. Depuis, d'autres cas sont venus s'ajouter. Aron en 1962, cite plus de 300 cas dans la littérature. George et Coll. (Cleveland) en 1964 apportent à eux seuls 100 cas recueillis en 18 mois, et parmi ceux-ci 7 cas présentent des manifestations digestives.

A . ETUDE BIOLOGIQUE

a) Rappel physico-chimique des gammaglobulines

1 - Définitions électrophorétiques des gammaglobulines

Parmi les diverses méthodes proposées pour le fractionnement des protéines sanguines, seule l'électrophorèse nous intéresse.

En effet, celle-ci consiste en la migration des protéines sous l'influence d'un champ électrique. Elle permet pour le sérum d'identifier les six "pics", à savoir :

Les Albumines

40 à 50 g/litre soit 60 %

<u>Les Globulines</u>	25 à 30 g/litre soit en % :
Alpha-1 globulines	4 à 5 %
Alpha-2 globulines	8 à 10 %
Beta-globulines	12 %
Gamma-globulines (1 et 2)	16 %

Ces pics sont caractérisés par leur vitesse de migration, de sorte que les gammaglobulines sont en première approximation les plus lentes des globulines sériques dans leur migration à l'électrophorèse ; et d'après cette définition très simple, l'agammaglobulinémie représente une maladie dans laquelle fait défaut le "Pic" des gammaglobulines à l'électrophorèse (Bernheim). Voir fig. 1.



2 - Caractéristiques diverses

1° - Durée de vie des gammaglobulines

Ainsi définies électrophorétiquement, les gammaglobulines représentent un groupe protéique hétérogène et, par contre, antigéniquement homogène ; leur synthèse se réalise directement à partir des acides aminés libres ; leur durée moyenne de vie variant entre 7 à 30 jours (Grabar et Williams). Elles constituent une fraction qui représente 16 à 20 % de la masse protéique sérique soumise à l'électrophorèse et 25 g/litre en poids.

2° - Variations physiologiques des gammaglobulines :

a) - En fonction de la technique

L'étude des techniques plus précises, en particulier celles étudiant la mobilité des diverses fractions protéiques a conduit à une nouvelle définition, actuellement admise d'une façon universelle des gammaglobulines :

"Ce sont les protéines du sérum dont la mobilité est inférieure à $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$, cette mensuration étant faite dans les conditions habituelles. Selon R. Enselman, les mobilités se situent à

- 6,1 pour l'albumine
- 5,1 pour l'alpha-1 glob.
- 4,1 pour l'alpha-2 glob.
- 3 pour beta-glob.
- 2,8 pour les gammaglobulines.

Différentes techniques d'électrophorèse ont été proposées, parmi celles-ci l'électrophorèse du sérum sur papier ou électrophorèse de zone est la plus utilisée en clinique humaine, car plus simple et moins coûteuse. Elle connaît de multiples inconvénients et défauts ; par contre, l'électrophorèse libre de Tiselius (Université d'Uppsala) est la méthode de choix. Elle seule permet le calcul des mobilités et rend possible la fixation du taux de chaque fraction avec certitude. Malheureusement, elle est moins utilisée, car exigeant un laboratoire de chimie spécialisé. Cependant, il faut noter que peu d'observations d'agammaglobulinémie ont demandé son appui à l'électrophorèse libre, ou si elles l'ont fait, n'ont pas exigé le calcul des mobilités, ce qui est le cas pour notre observation.

Enfin, dernière née, l'Immunoélectrophorèse est tout particulièrement utile.

Nous avons eu recours à cette méthode dans notre observation. Elle consiste dans la combinaison simultanée d'une migration électrophorétique des protéines sériques en gélose et de leur précipitation fractionnée par les anticorps spécifiques provenant d'un sérum de cheval antiprotéines sériques humaines.

b) - En dehors de tout état pathologique et en fonction de l'âge

Körver G. a montré que la concentration normale des gammaglobulines pouvait varier de 25 % selon les individus, cela dans tous les groupes d'âge et en dehors de tout état pathologique. On est donc autorisé à parler d'insuffisance en gammaglobulines que si leur taux est inférieur à 25 % au moins du taux moyen normal.

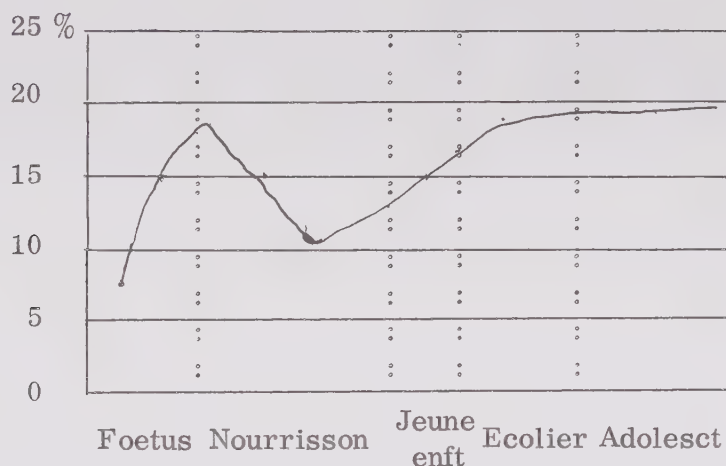
Il est également utile de savoir que le taux de gammaglobulines est élevé à la naissance et qu'il s'abaisse au cours du 2ème mois de la vie, réalisant ainsi une véritable hypogammaglobulinémie physiologique dans les six premiers mois, voire même dans la première année, date à laquelle se situe l'accession en taux définitif de gammaglobulines. Dans le tableau et la courbe ci-joints sont objectives ces variations.

Taux normal, c'est-à-dire le pourcentage des fractions protéiques (gammaglobulines) suivant l'âge d'après Hizigw H.

Les gammaglobulines en g °/oo ou g/litre

Mère	10,9 g $\pm$ 0,3
Sang du cordon	12,5 $\pm$ 2
N-Né (0 à 14 jours)	9,9 $\pm$ 0,8
N-Né de 2 à 4 semaines	9,5 $\pm$ 0,1
A 6 mois	5,8 $\pm$ 1,2
15 mois	7,5 $\pm$ 1,3
Adulte normal	11,7 $\pm$ 0,4

Voici la courbe de taux moyens normaux des gammaglobulines aux différents âges d'après Körver G. en 1953 :



B . Aspect chimique des gammaglobulines

La synthèse des gammaglobulines se fait à partir d'une chaîne polypeptidique contenant des amino-acides en position déterminée et cette chaîne peut, soit rester une molécule de gammaglobuline indifférenciée - en l'absence de toute molécule étrangère - soit devenir une immunoglobuline ou anticorps si cette synthèse a lieu en présence d'antigène. Le lieu de formation des immunoglobulines est encore discuté et de plus, dans leur production, de nombreux facteurs interviennent, parmi lesquels l'âge, l'alimentation, l'apport des acides aminés, le taux global des protéines et certaines hormones telles que la cortisone et l'A.C.T.H. ; il faut reconnaître que tout cela reste encore obscur et non élucidé à l'heure actuelle (Macheboeuf).

Rappel immunologique et relation entre anticorps et gammaglobulines

Le fait essentiel des gammaglobulines est d'ordre immunologique, puisqu'elles renferment la presque totalité des anticorps connus, ce qui explique leur emploi dans la thérapeutique et la prophylaxie des maladies infectieuses. Ceci explique de même que l'insuffisance en gammaglobulines entraîne l'insuffisance en anticorps spécifiques nécessaires pour lutter contre les maladies infectieuses, puisque la résistance de l'organisme s'en trouve diminuée.

Les relations entre gammaglobulines et anticorps sont connues et ont déjà fait l'objet de nombreux travaux.

Les anticorps sont des protéines qui partagent les propriétés physico-chimiques et électrophorétiques des gammaglobulines. Cependant, certains anticorps migrent avec la fraction beta et même avec la fraction alpha. Il est probable qu'à côté des gammaglobulines spécifiques existent des gammaglobulines non spécifiques (Bernheim).

Aussi contrairement à l'opinion classique qui identifie anticorps et gammaglobulines, il est formellement prouvé aujourd'hui que tous les anticorps ne sont pas des gammaglobulines et vice versa. Rappelons encore que les gammaglobulines injectées apportent une immunité passive au sujet d'une durée de 14 à 30 jours environ.

C . CONCLUSIONS

Après ce court rappel, nous pouvons insister sur certains points qui nous paraissent intéressants :

- La définition même des gammaglobulines est une définition électrophorétique, et fait appel à la notion de mobilité, de sorte que l'électrophorèse sur papier est bien souvent insuffisante et soumise à de nombreuses causes d'erreur.
- Anticorps et gammaglobulines ne sont pas synonymes bien que les gammaglobulines non spécifiques et immunoglobulines se synthétisent également à partir des amino-acides libres.
- Le taux normal des gammaglobulines varie de 15 à 25 % du chiffre moyen normal.
- Il existe une hypogammaglobulinémie dite physiologique (moins de 25 % du chiffre normal) et normale chez le nourrisson.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

La diminution des gammaglobulines est plus rare que leur augmentation, et elle est aussi plus difficile à détecter chez l'enfant, plus spécialement chez le nourrisson dont la concentration sérique en gammaglobulines est normalement faible et même insignifiante entre le premier et le quatrième mois de la vie.

Son interprétation est donc fonction de conditions dans lesquelles on l'observe. Une agammaglobulinémie du prématuré ou du jeune nourrisson ne peut s'affirmer que si l'on majore les quantités de sérum soumis à la migration électrophorétique sur papier. Une hypogammaglobulinémie est significative si elle s'associe à la fréquence ou à la gravité des infections présentes (C. Polonovski). Du point de vue clinique, il s'agit essentiellement d'infections bactériennes, récidivantes à topographie plus particulièrement respiratoire digestive et cutanée. Toutes les localisations infectieuses sont possibles et c'est la répétition dans le temps et à intervalles plus ou moins rapprochés de ces accidents qui constitue le signe clinique essentiel de la maladie, qu'il s'agisse de nourrissons, d'enfants ou d'adultes. Ces infections répétées sont susceptibles d'entraîner des complications variées dont la bronchectasie (Corbell, Zinnemann), l'entérite chronique (Freycon, Aron, etc...).

L'intensité et la répétition des accidents infectieux peuvent être dans certains cas très minimes (d'après Bernheim).

Avant d'attribuer les accidents infectieux à une éventuelle insuffisance en gammaglobulines, il convient encore d'avoir éliminé toute cause locale ou générale pouvant en être responsable.

L'examen clinique de ces malades est rigoureusement négatif ; souvent on ne signale ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénomégalie. Toutefois, il existe des cas dans lesquels ces signes sont signalés.

A . LES FORMES CLINIQUES

Du point de vue des différents aspects cliniques, on peut distinguer d'une part, les insuffisances en gammaglobulines isolées, et d'autre part, les insuffisances en gamma-

globulines associées à une insuffisance en protéines totales, à une hypoprotéinémie.

1 - Concernant les insuffisances en gammaglobulines sériques isolées, on peut distinguer quatre groupes :

- a) Les hypogammaglobulinémies physiologiques de la première année surtout chez le prématuré ;
- b) L'agammaglobulinémie congénitale surtout fréquente chez le garçon, ce qui donne à penser que la maladie serait héréditaire et posséderait un caractère récessif lié au sexe ;
- c) L'hypogammaglobulinémie transitoire au cours de toute agression microbienne ;
- d) L'agammaglobulinémie acquise de l'adulte.

Dans ces cas l'attention est attirée par la survenue d'infections à répétition (bronchopneumopathies à rechutes avec souvent bronchectasies secondaires, infections cutanées telles que la variole massive post-vaccinale), et des infections intestinales par leur gravité ou leur extension, par le caractère récidivant de certaines maladies en principe immunisantes.

L'examen physique de ces malades, comme nous l'avons déjà signalé, est très souvent négatif (agammaglob. pure).

En ce qui concerne l'adulte, c'est très souvent un diagnostic tardif, l'affection n'étant reconnue qu'après une longue évolution d'accidents infectieux successifs ; l'examen biologique découvre très aisément l'insuffisance en gammaglobulines.

2 - Tandis que les insuffisances en gammaglobulines associées à une hypoprotéinémie se rencontrent dans les affections variées : affections rénales, pancréatiques, intestinales, hépatiques, voire endocriniennes, ainsi que dans certaines carences nutritionnelles.

B . LA GENETIQUE DE LA MALADIE

Le caractère familial et héréditaire de l'agammaglobulinémie congénitale a été constaté par Janeway qui considère que l'agammaglobulinémie se transmet comme l'hémophilie selon un mode récessif lié au sexe, le gène pathologique porté par un chromosome X étant transmis par les femmes porteuses de la tare (XaX) et ne s'extériorisant que chez les garçons (XaY).

Ce mode de conduction n'est cependant sûrement pas le seul possible en cause, comme en témoignent les cas observés chez les filles, les cas ne touchant les garçons que de façon sporadique et les observations suggérant une transmission autosomique dominante (Kuschnier et Coll.). L'étude de l'ensemble familial devra, de ce fait, être systématique. Selon Freycon et Coll., il existerait une opposition entre les agammaglobulinémies congénitales type Bruton-Janeway avec leur prédilection pour les garçons, leur traduction clinique souvent retardée et les infections récidivantes surtout bactériennes, et les aplasies lymphoplasmocytaires du nourrisson avec lymphopénie périphérique et agammaglobulinémie

dans lesquelles les deux sexes seraient touchés, le début serait très précoce, et la fréquence des varioles disséminées et des infections à candida albicans évidentes.

C . LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les examens de pratique courante apportent des données variables sinon contradictoires. A la leucocytose avec polynucléose les plus habituellement observées, quelques observations opposent une lymphocytose ou une leucopénie (Freycon), ou une neutropénie cyclique (Laski, d'après Bernheim).

La sédimentation est accélérée ou souvent normale ; certains auteurs signalent des troubles de la crase sanguine (Corbell, Lahey, et Guest), ce qui ne fut pas le cas pour notre malade.

a) Le test de certitude est en fait, la mise en évidence de l'hypo ou de l'agam - maglobulinémie :

- soit à l'électrophorèse sur papier ;
- soit par le dosage chimique des gammaglobulines sériques, en se rappelant que l'on ne doit parler de l'insuffisance en gammaglobulines que si le chiffre trouvé est inférieur de 25 % au moins du chiffre moyen normal (cf. plus haut).

b) L'importance du déficit en gammaglobulines à l'électrophorèse :

La déficience en gammaglobulines sériques y est en moyenne plus importante que dans le groupe des hypoprotéinémies avec hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie. Les méthodes immunochimiques y révèlent cependant des traces de gammaglobulines, mais à une concentration généralement inférieure à 0,25 g/% par litre dans les formes graves.

Malgré le qualificatif d'agammaglobulinémies pures qui leur est conféré, le déficit porte presque toujours également sur d'autres fractions protidiques du groupe des gammaglobulines anticorps : Beta-2 A-globulines, souvent B-2 M-globulines, isoagglutinines des groupes A B O .. à l'exclusion de la properdine qui est d'autant plus intéressante à effectuer en pareil cas qu'elle extériorise à la fois le déficit en gammaglobulines et les modifications respectives des B-2 A et B-2 M-globulines.

c) D'autres examens des protéines révélateurs

Ces examens peuvent avoir une valeur d'orientation : la protéinémie totale est à un taux normal, mais le rapport Albumine/globuline est souvent élevé ; les tests de floculation sérique sont le plus souvent négatifs ; les tests hépatiques négatifs ; la réaction de Kunkel au sulfate de zinc aussi est négative ; la fiche réticulo-endothéliale révèle de même l'absence en clocher de gammaglobulines ; la fréquence des isohémagglutines agissant sur les érythrocytes des groupes sanguins normalement incompatibles est signalée par

plusieurs auteurs (Bruton, Bernheim, etc...).

On note par ailleurs que la réaction de Schick continue à être positive chez les enfants plus grands et ayant subi normalement leur vaccination ; enfin nombre d'observateurs signalent l'absence de réponse aux injections de divers antigènes, ce qui confirme l'impossibilité dans laquelle se trouve l'organisme de s'immuniser.

Ce qu'il faut peut-être se rappeler est que ces différents résultats sont contingents ; les réactions à une première injection vaccinale par exemple peuvent être normales ; et la réponse immunitaire aux différents stimuli antigéniques peut être dissociée. Tous ces examens n'ont donc que valeur d'indication.

Mais ce qui caractérise le plus ces agammaglobulinémies, c'est l'incapacité plus ou moins totale de ces malades à s'immuniser, tant après vaccination qu'après maladie infectieuse.

L'immunisation humorale est beaucoup plus touchée que l'immunité tissulaire, comme le prouvent les expériences faites avec le B.C.G., mais l'immunité tissulaire n'est certainement pas normale, puisque les agammaglobulinémiques supportent, sans les rejeter pendant très longtemps, des hétérogreffes de peau ou de ganglion.

Parallèlement à ces anomalies biologiques humérales, la formule sanguine présente elle-même souvent des perturbations : leucopénie avec lymphopénie, éosinopénie, et, parfois même granulopénie. Le système spléno-ganglionnaire est parfois hypertrophié mais les biopsies ganglionnaires semblent fournir l'explication de l'insuffisance de formation des anticorps en montrant une absence totale de développement des flots lymphoplasmo-cytaires considérés comme responsables de la synthèse des globulines immunes.

L'ensemble de ces hypo et agammaglobulinémies isolées paraît répondre à une même pathogénie : l'insuffisance de synthèse des globulines immunes, dont témoigne la durée normale de survie des gammaglobulines injectées dans la circulation de ces malades. Et pourtant, le cadre de ces hypo et agammaglobulinémies n'est pas homogène.

D . L'EVOLUTION

L'évolution de l'agammaglobulinémie et d'une façon plus générale des insuffisances en gammaglobulines est encore imprécise, mais paraît sévère.

M. Bernheim et Coll. sur 40 cas chez l'enfant, comptent 4 décès ; les antibiotiques ont certes transformé le développement de cette maladie, mais dans quelques cas ils n'ont pas empêché l'évolution fatale (Hayles et Stickler, Keidan et Mac Carthy).

L'utilisation des gammaglobulines à titre préventif est habituellement préconisée : 100 mg/kilo de poids mensuellement comme le conseille Janeway ; la voie utilisée est l'intramusculaire. Il n'existe pas de posologie standard ; le rythme des injections est lui-même sujet à caution : il est basé sur la durée de vie moyenne des gammaglobulines injectées.

Toutefois la thérapeutique substitutive par les gammaglobulines peut être insuffisante ; dans certains cas d'agammaglobulinémie, certains sujets peuvent former des anticorps tandis que d'autres se révèlent incapables d'en former.

Cette notion confirme bien qu'il n'y a pas d'identité entre gammaglobulines et anticorps.

CONCLUSION

Ainsi se présentent les insuffisances isolées en gammaglobulines ; elles constituent une entité nouvelle tant sur le plan clinique et évolutif que sur le plan biologique.

CHAPITRE IV

NOTRE OBSERVATION

EVOLUTION CIRRHOGENE D'UNE HEPATITE VIRALE AVEC DIARRHEE CHRONIQUE

SUR TERRAIN AGAMMAGLOBULINEMIQUE

L'observation que nous rapportons entre dans le cadre des faits d'exception. Elle nous a cependant paru digne d'intérêt car elle soulève, comme nous le verrons, des problèmes généraux de pathologie et de thérapeutique.

Notre observation - M. Schm.... Jacques, 29 ans (n°), célibataire, est hospitalisé le 8 janvier 1962 pour des crises de Tétanie.

Antécédents

- Né à terme (3 500 g) le 3 mai 1933, il a présenté dans l'enfance un développement psychomoteur normal, bien qu'il fût de petite taille et présentât comme une "petite nature".
- A eu les maladies bénignes de l'enfance : coqueluche, rougeole.
- N'a jamais présenté d'infection microbienne récidivante.
- Pendant toute son enfance et surtout après l'âge de 8 ans, le sujet a présenté des "crises d'entérite" à répétition et des intolérances alimentaires qui se signalaient essentiellement par de la diarrhée.
- A subi sans incidents les vaccinations normales à l'âge de 6 mois, à l'école et à l'armée (variole, D+T).
- PAS D'ETHYLISME.
- En 1956 à 23 ans, alors qu'il remplit ses obligations militaires en Algérie, il présente un épisode pathologique associant un syndrome dysentérique et une anémie hyperchrome avec glossite. Il reçoit alors de la vitamine B12 et guérit de façon presque totale en un mois.

fig. 1



En juin 1960, l'état anémique rechute, le malade est alors hospitalisé à Chambéry et reçoit à titre thérapeutique 4 transfusions sanguines. Il n'est pas fait de vitaminothérapie.

Au début d'octobre 1960, soit 3 mois plus tard, s'installe un ictère d'allure infectieuse avec urines foncées et selles décolorées qui nécessite à nouveau une hospitalisation de 2 mois.

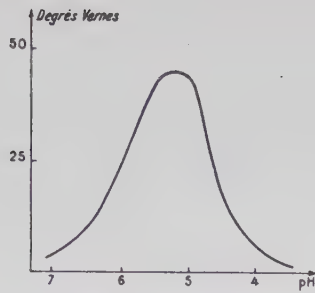


FIG. 2. — M. S...
Fiche réticulo-endothéliale.

En janvier 1961, le sujet reprend son travail d'ouvrier dans une usine de textile (pas de risque toxique), mais son état général demeure précaire, avec alternance de phases d'asthénie et d'amaigrissement jusqu'en décembre 1961 où apparaissent alors des crises de Tétanie avec hypocalcémie (66 mg) partiellement améliorée par le calcium I.V. C'est pour la résistance de cette tétanie que le malade nous est confié.

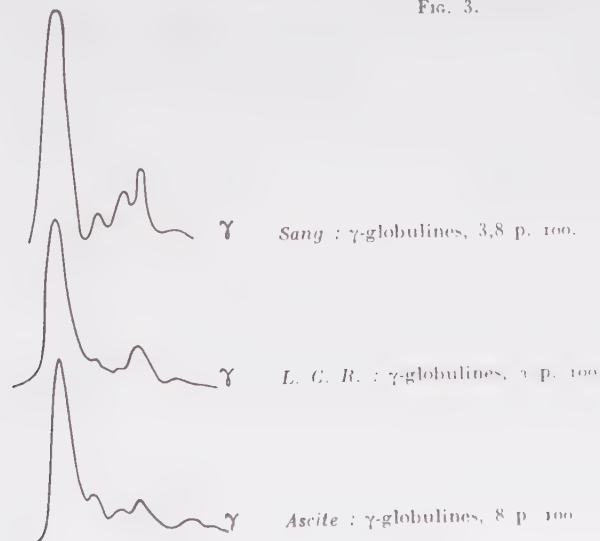
A l'entrée : L'état général est médiocre : le malade est chétif, amaigri, asthénique. Pas de température. Bilan cardio-vasculaire et pulmonaire normal. Tension artérielle 11/6. Pas de troubles urinaires, pas de sucre, pas d'albumine dans les urines. Sérologie sanguine négative. Hippocratisme digital connu depuis au moins 5 ans. Diarrhée chronique.

On est frappé chez ce malade par deux ordres de faits : un syndrome de Tétanie et un syndrome de Cirrhose.

1° Tétanie manifeste. - Lors de l'examen médical on assiste à plusieurs crises typiques au niveau des mains, avec en outre gêne de la parole sans spasme de la glotte. Parfois les crises tétaniques atteignent les membres inférieurs. Elles se répètent sur un rythme fréquent, pluri-journalier. Le signe de Chevostek est négatif. Le signe de Trousseau est positif aux 2 membres supérieurs.

2° Une cirrhose hépatique hypertrophique en poussée ictéro-ascitique. - Le lobe droit du foie dur, au bord tranchant, est bien perçu. Le sub-ictère conjonctival est net, les urines sont ictériques, les selles ne sont pas décolorées. Il existe une ascite de faible abondance avec météorisme abdominal. La rate est palpable. La circulation collatérale abdominale est discrète.

FIG. 3.



EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1° Bilan hépatique et digestif. -

La laparoscopie confirme la cirrhose nodulaire, l'ascite, et révèle une importante circulation collatérale. Les radiographies de l'oesophage ne montrent pas de varices oesophagiennes. Radiographies gastro-duodénales négatives.

Sang : Bilirubine (directe + + +)
" (totale:36 mg) en fin d'évolution la bilirubine atteindra 328 mg.

Cholestérol : 1,50 g. Prothrombine : 61 %. Transaminases : GOT : 125
GPT : 134

Phosphatases alcalines : 6 U. Bodansky.

Urines : Ni sels ni pigments biliaires.

Selles : Graisses neutres ++ Acides gras et savons +++.

Examen parasitologique négatif.

La coproculture n'a pas été pratiquée.

Ascite : Protéines : 16 g/l. Polynucléaires : 70 %. Lymphocytes : 20 %. Cellules : 10 %.

La négativité des tests dits de "floculation" nous fit pratiquer un bilan plus précis de l'état protéique de ce sujet et découvrir une importante Hypogammaglobulinémie.

2° Bilan protéique. - Il fut établi dans divers liquides biologiques.

Sang : Vitesse de sédimentation normale : 10 %, puis 3 % ultérieurement.

Dosage pondéral des protéines totales : 54 g p. 1 000.

Sérum-albumine : 40.

Sérum-globuline : 14.

S/G = 2,85.

Electrophorèse :

Dates	P. T. (p. °/oo)	Alb.	alpha 1	alpha 2	beta	y	Remarques
9-1-62	54	74	6	15,6	4,4	1	- sur papier
18-1-62	48	69,1	6	10,5	10,5	3,8	- sur papier après y-globulines
12-2-62		61,6	7	11,5	15,7	4,2	- électrophorèse libre
28-2-62	50	74,3	4,5	12	7,2	2	- sur papier après y-globulines
20-3-62		79,3	3,3	5,8	9,6	2	
3-4-62	42	58	10,9	14	12,5	4,5	- sur papier
17-4-62		65,4	4,5	8,3	18	3,8	- sur papier après y-globulines

Outre l'importante hypogammaglobulinémie, montre une augmentation des alpha 2 et une variation (↘) inconstante des beta-globulines.

Immuno-électrophorèse (1) - Montre comme l'électrophorèse une très forte diminution des gammaglobulines. Pas de beta 2-globulines visibles. Haptoglobine et alpha 2-M semblent augmentés. Importante Beta 1-A.

Electrophorèse sur gel d'amidon - Anomalie identique à celle montrée par l'immuno-électrophorèse. Il ne semble pas y avoir de beta 2-A. Toutefois on note la présence de traces de gammaglobulines.

Tests de floculation :

	9-1-1962	28-2-1962	3-4-1962	17-4-1962
Mac Lagan.....	0,2	0,6	0,4	0,8
Kunkel	0,1	1,1	0,3	0,6
Hanger	0	0	0	0
Gros				0
Rouge colloïdal				0

Fiche réticulo-endothéliale : diminution nette des gammaglobulines.

Mucoprotéines : 87 mg %.

Séromucoïdes : alpha 1 : 4,05 mg/ml.

Réactions immunologiques :

Séro-diagnostic négatif (chez un vacciné) pour : typhique (souches H et O) ; para A' para B (H et O). Absence d'isoagglutinine des groupes sanguins alpha (anti-A) et beta (anti-B). Cuti-réaction tuberculinique : faiblement positive.

Bilan lipoprotéique et lipidique. -

Burnsteim : 18 U.

Kunkel-phénol : 5,6 U.

Lipémie : 1,4 g.

Lipidogramme : alpha-lipoprotéines 2 %,
beta-lipoprotéines 98 %.

Liquide céphalo-rachidien -

Protéines totales : 16 g/l, puis 10 g.

(1) Nous remercions le Pr Agrégé R. Creyssel d'avoir bien voulu pratiquer cet examen, ainsi que l'électrophorèse en gel d'amidon.

Electrophorèse sur papier : albumines : 66,2 ; alpha 1-globulines : 9,2 ; alpha 2-globulines : 4,3 ; beta-globulines : 15,2 ; préalbumines : 3,2 ; gammaglobulines : 1,9.

Le tracé apparaît normal. Les gammaglobulines sont légèrement diminuées.

Inmuno-électrophorèse : pas d'anomalie visible. Electrophorèse en gel d'amidon : on note la présence de gammaglobulines pratiquement normales et d'un composant inter alpha-beta légèrement augmenté.

Ascite -

Protéines totales : 16 g/l, puis 10 g.

Rivalta : 0.

Prothrombine : incoagulable. Mucoprotéines : 37 mg.

Electrophorèse par rapport au sérum (17 avril 1962), taux moindre d'alpha 2 et plus élevé de beta.

Alb. : 60 % ; alpha 1 : 10,7 ; alpha 2 : 3,4 ; beta : 11,8 ; gamma : 8,1.

3° Bilan pour la tétanie. - Pas de masse perceptible à la face antérieure du cou.

Calcémie :

75 mg/l (avant traitement).

Après traitement : calcémie : 74 mg ;

Ca ultra-filtrable : 49,5 ;

Ca non ionisé : 6 mg ;

Ca ionisé : 43,5 ;

Ca protéique : 25,5 mg.

Il n'a pas été pratiqué de dosage du calcium fécal ou urinaire.

Phosphore sanguin : 28 mg.

Kaliémie : 3,45 mg. Pas d'alcalose ni d'acidose.

R.A. : 60 volumes.

Magnésium sanguin : 15 mg.

Acide citrique : 22 mg.

Examen électrique : abaissement du seuil galvanique.

Electromyogramme : discrète activité répétitive après la levée du garrot (examen fait après traitement).

Fond d'oeil : aucune anomalie cristallinienne ou rétinienne.

4° Bilan hématologique. - Il fut entrepris en raison des antécédents du malade bien que, à l'entrée, l'état hématologique parut satisfaisant.

Groupe sanguin : 0 Rh+.

G.R. : 4 100 000. G.B. : 5 600.

Hb. : 83 % ; V.G. : 1,01.

Poly. neutro. : 67 }
Poly. éosino. : 2 } 69 %

Lymphocytes : 5 }
Moyens mono. : 15 } 31 %
Monocytes : 11 }

Toutefois, le dosage du fer sérique se révéla pathologique et fit entreprendre diverses recherches.

Fer sérique : 225 y ; I.B.C. : 225 y. Coefficient de saturation : 100 %.

Taux de B12 et méthionine (après long traitement par extrait de foie) : très élevés.

B12 : 1 160 y/cm³ ; Méthionine : 17,25 y.

Hypersidérémie provoquée par voie buccale : courbe absolument plate.

Courbe de Price-Jones : normocytaire, diamètre moyen : 7,5 μ .

Myélogramme - petite érythroblastose à 30 %. Erythroblastes de type hémoglobino-prive.

Série neutrophile : 54 % sans arrêt de maturation.

Série éosinophile : 2 %.

Myéloblastes : 4 %.

Série lymphomonocytaire : 9 %.

Sur près de 4 000 éléments il n'a pas été vu un seul plasmocyte.

Etude du fer médullaire -

Fer extracellulaire abondant. Pas de sidéroblastes. Quelques rares sidérocytes avec inclusion de fer de grande taille. Pas de Prophyrinurie.

Bilan d'hémolyse -

Pas d'hyperbilirubinémie indirecte. Pas d'anomalie de résistance osmotique (4-2-4) ni acide.

Test de Coombs direct négatif. Absence d'autoanticorps.

Hb. foetale : 1,8 %.

Epreuve de charge en tryptophane et dosage de l'acide xanthurénique - Négatifs.

Elimination avant : 6 mg/24 h. Elimination après : 8 mg/18 h.

Radiographie du crâne : normale.

Nous avons pu, à postériori, reconstituer le bilan hématologique, lors de l'épisode anémique de 1956 (1) :

G.R. : 2 820 000 ; Hb. : 70 % ; V.G. : 1,20.

Anisocytose, anisochromie, diamètre moyen : 8,5 μ .

G.B. : 4 000 dont

poly. neutro. : 77

poly. éosino. : 2

poly. baso. : 1

mono. : 1

lympho. : 18

métamyélo. : 1

De nombreux polynucléaires présentent des granulations toxiques.

Myélogramme :

Série érythroblastique : 14 %

" neutrophile : 69 %

" éosinophile : 2 %

" lymphocytaire : 12 % . Pas de plasmocytes.

Chimisme gastrique : normal.

Après un mois de vitamine B12 : G.R. : 4 100 000.

Hb. : 80 %.

V.G. : 1,03.

(1) Nous remercions le médecin-commandant Félix des renseignements qu'il a bien voulu nous communiquer.

G.B. : 14 000 dont :
 poly. neutro. : 67
 " éosino. : 6
 lympho. : 19
 mono. : 8
Plaquettes : 164 000/mm³.

Enquête familiale.-

Fils unique, célibataire, né de père inconnu. Du côté maternel on ne relève aucune anomalie particulière chez trois oncles vivants, de même que chez les grands-parents et les arrière-grands-parents décédés.

La mère de notre malade, d'origine savoyarde, a 50 ans et paraît en bonne santé apparente. Donneuse de sang groupe 0 Rh+.

Nous avons, chez elle, constaté une légère baisse des alpha et beta globulines par électrophorèse (Alb. : 70 %

alpha 1 : 2,8

alpha 2 : 5,6

beta : 7,5 ; gamma ou γ : 14,1).

Fer sérique : 155 μ g ; I.B.C. : 305 μ g. Coefficient de saturation : 50 %.

Hb. alcalino-résistante : 2,6 %.

Hb. A2 : normale.

EVOLUTION.-

a) La tétanie, sous l'effet du traitement institué (calcamine / delta-cortisone), disparut en 8 jours alors que persistait l'hypocalcémie.

b) La sédérémie, à la phase tardive de l'affection, s'était normalisée (le 5 avril 1962 : 110 μ g ; I.B.C. : 235 μ g ; Coefficient de saturation : 46 %).

c) Pour l'hypogammaglobulinémie, un traitement par 6 injections de 1 g de gammaglobuline d'origine placentaire resta pratiquement sans effet sur le plan clinique comme sur le plan biologique.

Toutefois, il est intéressant de noter que 48 h après la troisième injection de gammaglobulines, le malade a présenté une éruption de type maculeux plus ou moins confluent, congestive, s'effaçant à la pression, prurigineuse, débutant aux deux fesses et s'étendant progressivement à tout le corps.

Après arrêt de toute injection médicamenteuse, l'éruption ira en s'atténuant en 6 à 8 jours.

Les Tests intradermiques avec les médicaments injectables utilisés chez ce malade lors de l'éruption (extrait de foie, vitamine K1 et gammaglobulines) ne provoquent aucune éruption.

d) La cirrhose sembla d'abord réagir favorablement à l'action du traitement (corticothérapie, vitaminothérapie, extraits hépatiques).

L'ascite qui avait presque disparu, se reproduit et devint cependant insensible aux médications diurétiques (salidiurétiques + spiro lactone). Une poussée ictérique intense (bilirubine à 328 mg) avec état fébrile et troubles de la conscience réagit favorablement, de façon temporaire, à un traitement par arginine + acide malique. Néanmoins, sans avoir présenté de nouveau coma, ni d'hémorragies, le malade décédait le 18 avril 1962, 3 mois après son admission dans le service.

Examen anatomo-pathologique.-

Abdomen : 4 litres d'ascite. Cœur, aorte, artères rénales, appareil urinaire, bronches, poumons, plèvres sont normaux.

Foie cirrhotique finement granuleux, dur au bord antérieur irrégulier. Poids : 1 550 g. Aspect nettement scléreux à la coupe.

Pancréas induré. Oesophage, estomac, intestin sont normaux. Pas d'hémorragies ni d'ulcérations. Rate congestive et volumineuse (poids 480 g). Corps thyroïde normal. Surrénales d'aspect nécrotique.

Examen histologique.- (Pr Ag. Plauchu, n° AG 3 128).-

Foie : de cirrhose annulaire avec sclérose inflammatoire lobulaire et néocanaliculaire. Pas de stéatose. Par places, thrombibiliaires assez nombreux et plages d'éléments inflammatoires sans plasmocytes, apparemment.

Rate : congestive. Ganglion : d'aspect normal. Moelle osseuse : très riche, apparemment normale. Légère sclérose osseuse. Corps thyroïde, surrénales, pancréas, rein, poumon, paroi gastrique sont normaux. Pas de parathyroïde : tissu graisseux et fibreux, à la place.

En résumé.-

Il s'agit d'une hépatite post-transfusionnelle d'évolution cirrhogène subaiguë, mortelle en 18 mois dans un tableau de décompensation ictéro-ascitique, chez un homme de 29 ans. Ce sujet présentait, en outre, une importante hypogammaglobulinémie retrouvée constamment, aussi bien par les techniques grossières d'exploration des protéines du sérum que par les diverses techniques d'électrophorèse.

Les immunoglobulines sériques faisaient défaut. Les réactions immunitaires étaient absentes. Cependant, le liquide céphalo-rachidien, contrairement au sérum, était relativement riche en γ -globulines.

En outre, il existait une tétanie hypocalcémique et une hypersidérémie chez ce malade atteint de diarrhée chronique.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

Les aspects apparemment annexes dans notre observation, à savoir la Tétanie et l'Hypersidérémie, nous retiendrons peu.

La Tétanie hypocalcémique paraît, en l'absence de lésion parathyroïdienne évidente, à rattacher à la diarrhée au long cours avec stéatorrhée et hypoprotéïnémie.

L'Hypersidérémie totale, avec saturation de sidérophylle, refus d'absorption du fer, absence de sidéroblastes, reste inexpliquée.

Les divers examens pratiqués ne nous ont pas permis de la rattacher à une étiologie décelable.

Il ne s'agit ni de maladie hémolytique, ni de saturnisme, ni de thalassémie, ni d'hémochromatose, ni de carence en pyridoxine.

Peut-être faut-il la rattacher à la maladie achrestique de Heilmeyer, à moins qu'elle ne soit le témoin de l'hépatite évolutive.

Dans les observations publiées, nous n'avons pas retrouvé cette association complexe que présentait notre malade agammaglobulinémique.

Ce sont donc essentiellement les questions soulevées par l'Agammaglobulinémie, l'Hépatite Virale ainsi que les manifestations digestives en général qui nous retiendrons ici, tant du point de vue étiologique, clinique que biologique.

A) A PROPOS DE L'ETIOLOGIE

Les critères observés dans notre observation la font classer dans le cadre des formes idiopathiques de l'adulte. En effet, on note l'absence d'antécédents pathologiques notoires dans l'enfance, la négativité de l'enquête familiale, l'âge tardif de découverte, l'existence d'une splénomégalie.

Ces faits opposent cette forme à l'Agammaglobulinémie congénitale au cours de laquelle des manifestations infectieuses viennent, dès l'enfance, émailler l'évolution.

Chez notre malade, il existait cependant depuis l'enfance un syndrome de diarrhée chronique qui pourrait éventuellement faire discuter une forme congénitale fruste.

Néanmoins, comme il est habituel chez l'adulte, c'est toujours à postériori que l'on a connaissance de l'Agammaglobulinémie. Peut-être s'agit-il d'une forme latente passée inaperçue ? ou d'une forme congénitale à révélation tardive ? Il est alors difficile de trancher de façon ferme.

Il ne semble pas qu'on puisse admettre une forme secondaire à des déperditions protéiques intenses, bien que l'état cirrhotique terminal ait pu perturber la balance protéique.

Notons enfin l'absence d'adénopathie et l'existence d'une splénomégalie citée par plusieurs auteurs (Aron, Cerf et Coll., Bernheim...).

B) A PROPOS DE LA PATHOGENIE

Nous retiendrons un fait précis noté par plusieurs auteurs et retrouvé chez notre malade :

L'absence de PLASMOCYTES, aussi bien au niveau de la moelle que dans d'autres organes.

Ce qui laisse supposer des relations étroites entre ces cellules et l'élaboration des gammaglobulines, ces faits sont bien connus.

L'atteinte de la lignée plasmocytaire ou lymphocytaire ou de ces deux lignées à la fois, est un élément fréquent du syndrome agammaglobulinémique.

Il faut noter que si l'on se place du point de vue étiopathogénique, le syndrome agammaglobulinémique doit être considéré comme un cadre d'attente.

Il faut d'ailleurs dire que la définition d'un indice plasmocytaire normal n'est pas facile à établir (Jeschal).

Il semble que 0,5 % constitue la limite inférieure d'une plasmocytose médullaire normale. Or, Lang signale 1,5 % de plasmocyte dans la moelle ; Cerf et Coll. 1 %. Tandis que Prassad et Coll., Collins et Coll. notent l'absence de plasmocytes.

Les résultats peuvent paraître discordants, mais ces contradictions s'atténuent dès que l'on étudie les variations de l'indice plasmocytaire après stimulation antigénique.

Prassad note l'absence de plasmocytes médullaires après injection d'un antigène ; Good et Varco font la même remarque après injection de T.A.B.

Alors que l'hyperplasie réticulo-lymphoïde se produit comme chez le sujet normal.

Donc on peut dire que l'anomalie portant sur les plasmocytes représente un élément capital de la pathogénie des agammaglobulinémies, puisque vraisemblablement, les plasmocytes participent à l'élaboration des anticorps (Fagraeus-Keuning).

C) A PROPOS DE LA BIOLOGIE

L'étude des protides sanguins, représente une donnée fondamentale de l'examen de l'agammaglobulinémie.

Comme toujours en pareil cas, il ne s'agit pas d'une agammaglobulinémie vraie, mais d'une importante hypoagammaglobulinémie.

Les recherches électrophorétiques en divers milieux le prouvent (électrophorèse libre, sur papier, en gélose, immunoélectrophorèse, de même que la fiche réticulo-endothéliale de Sandor). On sait que la plupart des sujets dits agammaglobulinémiques possèdent une quantité plus ou moins notable de gammaglobulines.

Il faut voir dans cette anomalie l'explication d'une vitesse de sédimentation normale et de tests de floculation normaux, ce qui peut évidemment rendre délicat le diagnostic d'hépatite aiguë ou de cirrhose.

L'anomalie n'est pas limitée aux gammaglobulines, puisqu'elle s'étend aux immunoglobulines : B2-A dans notre observation (parfois aussi la B2-M est absente) et aux lipoprotéines.

En outre, nous observons une discrète hypoprotéinémie globale ainsi qu'une augmentation des alpha 2, de la B 2 et de l'haptoglobine, en rapport avec le processus cirrhotique (sclérose et phénomènes inflammatoires).

On ne manquera pas d'être frappé par le taux peu élevé des gammaglobulines dans l'ascite cirrhotique et le taux normal des gammaglobulines dans le L.C.R. contrastant, sans explications valables, avec le taux sanguin.

Il semble que cette remarque soit fréquente dans tous les cas d'agammaglobulinémie.

Enfin, comme il est classique, la carence en anticorps était nette chez notre malade (séro-diagnostic négatif chez un vacciné, absence d'isohémagglutinines des groupes sanguins A et B).

D) A PROPOS DES SIGNES CLINIQUES

La clinique chez notre malade comporte des signes généraux et des signes digestifs.

a) - Les signes généraux :

Contrairement à la majorité des observations de la littérature, notre malade n'a pas été sujet à des infections bronchopulmonaires récidivantes. Pourtant on sait que ce type d'affections est fréquent dans cette maladie.

Ainsi, Bernheim, Cerf et Coll., Cattani, Warembourg, Miguère, ainsi que Bruton lui-même.

le notent dans plusieurs de leurs observations.

En outre, de façon curieuse, notre malade a présenté des réactions allergiques à type de réaction prurigineuse survenue après injection de substances de nature protéique (inhibiteurs d'enzyme protéolytique) (°).

b) - Les signes digestifs :

Ce sont : l'hépatite d'une part, et la diarrhée chronique d'autre part.

1° - L'Hépatite :

Ce problème de l'hépatite virale est peu connu. Dans la littérature on ne trouve que 7 cas très récents de sujets atteints d'hépatite virale et agammaglobulinémiques. L'évolution dans 5 cas a été particulièrement grave puisqu'elle s'est terminée par la mort soit par atrophie aiguë ou subaiguë du foie, soit par cirrhose rapidement évolutive. Pour les 2 autres cas, on n'a pas de précision sur leur évolution ultérieure.

Notre malade n'échappe pas à cette règle qui a présenté une hépatite virale d'évolution cirrhogène ayant entraîné la mort en 18 mois. Cette observation constitue à notre connaissance le 8e cas de ce type.

2° - Le Syndrome diarrhéique :

Contrairement à l'hépatite, la diarrhée est bien connue chez les agammaglobulinémiques. Notre malade présentait des épisodes d'entérite à répétition depuis l'enfance, s'accompagnant d'un syndrome de malabsorption traduit par une stéatorrhée (graisses et acides gras dans les selles), par une tétanie hypocalcémique, enfin par une anémie de type macrocytaire avec hyperchromie et absence de toute absorption digestive du fer.

Nous verrons ultérieurement l'intérêt qui s'attache à ces faits cliniques et biologiques.

(°) Zymotren.

CHAPITRE VI

REVUE DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES

A l'occasion de l'observation que nous venons de rapporter, nous avons examiné les données de la littérature concernant les diverses manifestations digestives associées à l'agammaglobulinémie.

Parmi celles-ci nous pouvons distinguer 3 grands types de symptômes :

- I - des infections digestives,
- II - un syndrome de malabsorption,
- III - des troubles divers,

que nous allons envisager successivement.

I - Les infections digestives

Il est nécessaire de distinguer les maladies microbiennes, virales, mycosiques et parasitaires sous ce chapitre.

A) - Les Infections Microbiennes -

Elles sont nombreuses et variées, mais la principale de ces infections est représentée par l'entérite agammaglobulinémique ou diarrhée infectieuse.

a) - L'Entérite Agammaglobulinémique -

Si chez notre malade nous avons constaté l'existence d'une diarrhée chronique, nous n'avons pu mettre en évidence sa nature infectieuse. Néanmoins cette constatation confirme les données de la littérature sur la fréquence de ce syndrome au cours des agammaglobulinémies.

Ainsi Aron, faisant une revue générale de cette question (1962), montre que l'on trouve ce syndrome de diarrhée infectieuse dans la plupart des observations publiées d'agammaglobulinémies. Cerf et Coll. le retrouvent chez 11 sujets dans leur statistique de 29 cas ; Cattani dans 14 cas sur 15.

Cette diarrhée semble une manifestation rare chez l'enfant (Julien Marie et Coll.), alors qu'elle est beaucoup plus fréquente au cours des agammaglobulinémies acquises de l'adulte ;

elle accompagne volontiers les autres manifestations infectieuses de la maladie, en particulier les infections respiratoires bien que l'on ait pu isoler les formes intestinales pures de la maladie.

A titre d'exemple, Cohen et Coll. rapportent l'observation de Rohn et Coll. concernant un sujet de 19 ans qui présentait une diarrhée au long cours associée à une adénosplénomégalie neutropénique révélant une agammaglobulinémie.

Wall et Saslaw citent le cas d'un sujet de 40 ans agammaglobulinémique qui présentât en 3 ans neuf épisodes de diarrhée sévère accompagnés d'autres manifestations infectieuses : pneumonies, conjonctivite, sinusite suppurées.

De même Siguier et Coll. en 1957 rapportent un cas d'agammaglobulinémie acquise chez un adulte chez qui, chaque manifestation pulmonaire était précédée d'une diarrhée profuse. Seule l'observation de Hayles et Coll. en 1954 a trait à un nourrisson de 5 mois qui présente une diarrhée aqueuse, puis sanglante mais qui s'associe à des otites suppurées et à des épisodes de bronchopneumonie. L'électrophorèse montre l'absence totale des gammaglobulines. L'enfant décéda 6 semaines après son admission sans avoir reçu de gammaglobulines.

Il s'agit habituellement d'un syndrome diarrhéique comportant 4 à 6 selles par jour, liquides, parfois accompagnées de petites hémorragies (Cerf et Coll.). Le syndrome dysentérique est rarement cité dans la littérature (Cattan et Coll.), mais le malade accuse volontiers de vagues douleurs abdominales, de ballonnement. Dans d'autres cas, on note soit une recrudescence paroxystique de la diarrhée qui peut atteindre 10 à 40 selles par jour (Aron), soit un aspect graisseux des selles évoquant la stéatorrhée, le poids des selles pouvant atteindre 300 à 400 g (Vesin et Coll.) soit l'élimination de débris alimentaires.

Cette diarrhée s'accompagne le plus souvent d'un état fébrile compris entre 38 et 40 °, qui, s'il est prolongé, s'accompagne d'une déshydratation clinique et biologique en fonction de la fréquence et de l'intensité du syndrome diarrhéique, ainsi que d'un état de pâleur avec ou sans anémie.

L'examen somatique est habituellement négatif sur le plan intestinal.

L'examen chimique des selles ne montre pas le plus souvent de stéatorrhée, et les fibres musculaires sont bien digérées (Cerf). L'examen bactériologique et la culture des selles révèlent la présence de germes variés :

- *Proteus vulgaris* et *morgani* (Cerf - Aron)
- *Staphylocoque* pathogène (Rohn)
- *Colibacille* pathogène (Julien Marie et Coll.)

Vesin et Coll. ont montré au tubage jéjunale protégé l'existence d'un staphylocoque pathogène ; cependant dans l'observation de Carlier, aucun germe n'est retrouvé dans les selles tandis que les crachats contiennent des pneumocoques et des *neisseria* et qu'il y a une pyorrhée alvéolodentaire très intense. Même remarque pour l'observation de Rosecan.

L'examen radiologique effectué dans le cas de Carlier a révélé une accélération du transit du grêle et Vesin a noté un aspect de jéjunite ou de "grêle fonctionnel" avec dispersion de la baryte et augmentation des plis. Dans un cas de Rosecan, il existe une sténose du 2^e duodénum de nature non précisée.

La rectoscopie n'a jamais révélé de lésions majeures tout au plus une muqueuse friable (Rosecan) volontiers hémorragique (Walla) ressemblant un peu à une muqueuse de rectocolite hémorragique. L'évolution se fait spontanément vers l'atténuation des manifestations, puis la récurrence des poussées diarrhéiques qui peuvent soit alterner, soit coïncider avec des poussées infectieuses des voies aériennes ou du carrefour aérodigestif.

La thérapeutique anti-infectieuse associée aux injections de gammaglobulines peut juguler rapidement les épisodes diarrhéiques mais n'empêche pas leur récurrence, et favorise la résistance ultérieure des germes.

Il est rare qu'après un certain temps d'évolution, ce syndrome diarrhéique ne s'accompagne pas de troubles divers de malabsorption ; nous n'avons aucun document histologique (biopsie jéjunale en particulier) faisant état de l'aspect de la muqueuse du grêle au cours de ces entérites ou entérocrites agammaglobulinémiques.

b) - L'Appendicite

Aron cite le cas d'une malade opérée pour cette affection. L'appendice était en réalité sain et ce n'est qu'ultérieurement devant la persistance d'un syndrome diarrhéique que l'on découvrit l'agammaglobulinémie.

De même dans l'observation de Guichard et Coll. qui concerne une femme présentant de multiples manifestations staphylococciques (furuncles, otites, panaris, etc. .) , il est fait mention d'une crise appendiculaire aiguë traitée chirurgicalement.

Dans les observations de la littérature cette affection n'est le plus souvent pas rapportée par les auteurs, de sorte qu'en l'absence de tout élément statistique il est difficile de situer sa fréquence qui doit cependant être élevée chez ces individus, si l'on considère d'une part sa fréquence dans un groupe de population déterminée et le risque accru d'infections et de moindre résistance des agammaglobulinémiques.

c) - Cholécystite

Dans l'observation de M. Guichard et Coll. concernant une septicémie à staphylocoques avec agammaglobulinémie et alymphocytémie chez une femme, il est fait mention d'un épisode de cholécystite aiguë avec bile purulente qui rétrocede sous l'effet du traitement médical sans nécessiter d'intervention chirurgicale.

d) - Autres infections du tractus digestif

La littérature ne mentionne ni aucune autre localisation infectieuse particulière, ni la gravité de certaines maladies chez ces malades notamment : sigmoïdite, toxiinfections alimentaires, salmonelloses, spirochetoses, tuberculose, etc...

B) - Les Maladies Virales -

Il est classiquement admis que le sujet hypo ou agammaglobulinémique est plus sensible aux infections bactériennes que l'individu normal, alors qu'il montre une

résistance normale aux maladies virales (Bruton - Bernheim, etc...).

Toutefois il y a des exceptions, puisqu'on a pu signaler la gravité de la vaccine (Sommers, Keidan, Sedaïlan), l'évolution prolongée de la varicelle, la récurrence d'oreillons, de rubéole, la gravité et l'allure extensive du zona (Croizat, Revol et Coll.).

Seule l'hépatite virale paraît prendre de façon assez constante des caractères évolutifs spéciaux au cours des agammaglobulinémies.

1° - L'Hépatite Virale

Nous trouvons dans la littérature les cas suivants :

- Le premier cas publié en 1936 par Thompson et Coll. et que rapporte Czyzyk et Coll. sur un enfant de 2 ans 1/2 mort d'une pneumonie et d'oedèmes, chez lequel on avait constaté à l'autopsie, une atrophie des travées hépatiques dans les zones périphériques et intermédiaires des lobules. Le taux des globulines était de 1,01 %, mais les examens plus précis de protides sériques n'avaient pas été pratiqués (Czyzyk et Poirier).

- En 1955, Young publie un cas semblable. Il s'agit d'un homme qui présenta une hépatite infectieuse à l'âge de 11 ans et chez lequel, à l'âge de 19 ans, on porta le diagnostic de cirrhose du foie confirmée par la biopsie hépatique qui montrait une cirrhose sans stéatose. Mais l'évolution ultérieure du malade n'est pas connue.

- Janeway et Gitlin en 1957, font mention de 2 cas d'hépatite virale évoluant vers la mort chez des enfants mais ne décrivent pas de façon précise l'évolution.

- Good et Page en 1960 citent 2 autres observations plus précises dont voici le résumé de l'histoire :

- Homme de 54 ans, avec agammaglobulinémie acquise et thymome. Décès en 8 jours par l'hépatite dans un tableau d'atrophie aiguë du foie confirmée par l'autopsie.

- Enfant de 4 ans avec agammaglobulinémie congénitale. Evolution cirrhogène d'une hépatite virale. Mort au 8e mois de la maladie dans un tableau de décompensation ictéro-ascitique avec coma hépatique.

- Czyzyk et Poirier, en 1960, rapportent le cas d'un homme de 46 ans atteint d'hypogammaglobulinémie familiale, et qui présente une hépatite virale. L'évolution se fait vers la mort en 8 mois dans un tableau d'atrophie subaiguë du foie avec ascite.

- Notre observation qui montre une évolution cirrhogène subaiguë mortelle en 18 mois, d'une hépatite virale d'inoculation, entre tout-à-fait dans le cadre des observations qui ont été précédemment rapportées.

C'est la 8e observation de ce type s'il faut considérer l'observation de Thompson que rapportent Czyzyk et Coll.

On peut donc dire de l'hépatite virale chez l'agammaglobulinémique qu'elle est rare, mais que son évolution est gravissime. Elle survient aussi bien chez des individus

adultes que chez des jeunes enfants et est due soit à une infection par le virus A (le cas de toutes les observations hormis la nôtre), soit à une infection par le virus B d'inoculation (notre cas).

Sur le plan séméiologique, il n'y a pas de particularité notable. Il s'agit d'une hépatite ictérogène apparemment banale, mais dont l'évolution est sévère puisqu'elle peut se faire soit :

a) vers l'aggravation rapide avec atteinte de l'état général et mort dans un tableau d'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie (cas de Good et Page) ;

b) vers la cirrhose hépatique d'évolution subaiguë qui entraînera la mort du malade dans un délai variant entre 8 à 18 mois. L'évolution cirrhogène se fait soit d'une seule tenue, soit d'une façon plus chronique avec phase de rémission apparente avant que ne se manifeste la cirrhose.

Seule l'évolution de cette cirrhose (apparue tardivement après l'hépatite) est inconnue dans l'observation précitée de Young.

De toute façon, les signes de cette cirrhose n'ont rien de très caractéristique : l'ictère persiste le foie est soit atrophique comme dans les observations citées plus haut, soit hypertrophique (comme chez notre malade). Assez vite il apparaît une ascite avec circulation collatérale, des hémorragies digestives, etc... qui entraîneront finalement le décès du malade.

Sur le plan biologique, le syndrome de déficience hépatique ne cesse de s'aggraver (prothrombine - B.S.P. Cholestérol, etc...).

Toutefois le syndrome inflammatoire (traduit par la perturbation du protéinogramme) et surtout les tests de floculation, sont négatifs du fait de l'agammaglobulinémie. C est là le seul élément discordant - quoique logique - du syndrome biologique.

La laparoscopie et éventuellement la ponction-biopsie du foie confirment bien le diagnostic de cirrhose méta-ictérique post-nécrotique.

Sur le plan physiopathologique, cette évolution assez curieuse soulève de nombreux problèmes :

- Rôle de l'immunisation dans le déclenchement d'une cirrhose post-virale ? La survenue d'une cirrhose chez un sujet agammaglobulinémique est certainement un argument contre la théorie pathogénique immunologique de la cirrhose. Mais ceci n'est pas formel puisque, comme on l'a vu par ailleurs, les gammaglobulines ne représentent pas la totalité du potentiel immunologique de l'individu.

- Activité particulière du virus de l'hépatite qui fait que ces sujets habituellement résistants aux viroses paraissent très sensibles aux virus de l'hépatite (à moins qu'il ne s'agisse d'une diminution de résistance de l'individu face à ce virus).

- Les risques de la thérapeutique de l'agammaglobulines : non pas tant la transmission directe par les gammaglobulines elles-mêmes (sériques ou placentaires) du virus de l'hépatite. Car l'on sait actuellement que les gammaglobulines utilisées en thérapeutique et préparées selon la méthode de Cohn, sont pratiquement incapables de transmettre l'hépatite. Mais la transmission indirecte par l'intermédiaire de toute injection avec un matériel mal stérilisé ou difficile à stériliser, ou l'injection fortuite d'autre dérivé sanguin susceptible de véhiculer le virus de l'hépatite.

Enfin il faut remarquer comme c'est le cas pour l'observation de Czyzyk et Poirier que ces malades peuvent présenter un tableau de surinfection du liquide d'ascite avec augmentation du taux des polynucléaires, diminution des albumines, avec réaction de Rivalta faiblement positive. Cette complication déjà fréquente au cours d'une cirrhose habituelle s'explique bien chez le cirrhotique agammaglobulinémique et pourrait peut-être intervenir pour aggraver l'évolution de la cirrhose.

2° - La Pancréatite

On peut supposer que le virus ourlien peut avoir des répercussions plus fâcheuses sur le pancréas de l'agammaglobulinémique que sur le pancréas du sujet normal.

Nous n'avons cependant trouvé aucune mention de pancréatite dans la littérature. Tout au plus note-t-on une hypertrophie du pancréas dans les observations de Cerf et Coll., de Cooke et chez notre malade, mais l'examen histopathologique que nous avons pratiqué s'est révélé négatif.

C) - Les Maladies Parasitaires -

Bien que chez notre malade l'examen parasitologique des selles ait été négatif, la plupart des auteurs (Cerf et Coll., Aron, etc...) ont trouvé des kystes de lamblia ; cette constatation est trop banale pour avoir une valeur pathologique.

D) - Les Infections Mycosiques -

D'après les observations publiées dans la littérature, il semble que les mycoses digestives soient d'une relative fréquence chez les agammaglobulinémiques.

En effet, Aron, Freycon, Bernheim et Coll. notent chez leurs malades la fréquence de candida albicans dans les selles ou dans le tractus digestif supérieur (muguet, dysphagie). Il est toutefois difficile, d'après ces données fragmentaires, de connaître le véritable rôle pathogénique de cette mycose découverte par l'examen bactériologique systématique.

II - Le Syndrome de Malabsorption

Il n'est pas fréquent mais volontiers associé au syndrome d'entérite infectieuse (Vesin - Bernheim). Il pose surtout un certain nombre de problèmes pathogéniques car il faut éliminer les hypogammaglobulinémies secondaires à une sprue idiopathique, entrant dans le cadre général des hypoprotéinémies secondaires aux désordres intestinaux.

Nous ne considérons ici que les cas d'hypogammaglobulinémie primitive s'accompagnant de malabsorption.

- Delmont qui, en 1961, a fait le bilan des observations de ce type, en trouve 6 cas :

Berès 1 ; Green et Wallaeger 2 ; Holt 1 ; Rohn et Coll. 1 ; Rosecan et Coll. 1 (dont 2 avec splénomégalie et hypersplénisme soulevant des problèmes encore irrésolus).

- Sanford et Coll. rapportent le cas d'une femme adulte qui durant 7 jours présenta de nombreux accès diarrhéiques évoquant une sprue, puis s'intriguent avec des affections bronchopulmonaires et otitiques. Le diagnostic d'agammaglobulinémie est porté, en plus existait une hypoprotidémie importante (38 et 51 g °/oo).

- Riva et Barandum observent un homme de 52 ans, qui présente de multiples infections respiratoires s'associant à des crises diarrhéiques évoquant une sprue ; en cours d'évolution, apparaît une hépatosplénomégalie.

Comme on le voit, la plupart des observations colligées qui signalent le symptôme diarrhée ont trait à des adultes qui, en plus, présentent souvent une hypoprotidémie plus ou moins accusée.

On sait également que la diarrhée chronique est un signe quasi-constant chez les enfants atteints d'hypoprotidémie idiopathique avec ou sans hypogammaglobulinémie.

A) - La Séméiologie Clinique -

La séméiologie clinique de ce syndrome de malabsorption n'a rien de particulier et l'on peut observer un ou plusieurs des troubles classiques de cet état :

a) Des selles diarrhéiques prennent volontiers l'aspect de stéatorrhée (Zinmann - Cooke) avec augmentation de la quantité des graisses au dosage chimique.

b) Le syndrome carentiel varié peut comporter une atteinte de l'état général avec amaigrissement, des oedèmes de carence par hypoalbuminémie ; des manifestations anémiques (glossite, troubles neuroanémiques) et du point de vue hématologique, une anémie macrocytaire hyperchrome parabiernérienne (comme l'avait notre malade) ; des signes de carence calcique telle que la tétanie (présente chez notre malade), ou plus souvent des signes osseux et des signes radiologiques d'ostéoporose.

c) Des troubles des planères : peau sèche et pigmentée, rugueuse, cheveux secs et ongles cassants.

d) Une tendance hémorragique : notre malade présentait une baisse de prothrombine, mais intervenait dans ce phénomène la présence d'une cirrhose.

B) - Les Epreuves Fonctionnelles d'Absorption -

Elles sont perturbées :

- Absorption des sucres :

. Glucose : le malade de Cerf et Coll. présentait une courbe aplatie de glucose ; de même le cas de Sanford.

. D-xylose : Vesin et Coll. ont montré que son absorption était souvent perturbée.

- Les lipides : leur absorption est insuffisante voire nulle. L'épreuve d'hyper-
vitaminémie A chez le malade de Rosecan montre la malabsorption de celle-ci (Vit. A).

- La radiographie du grêle signalée par Carlier et Vesin montre un aspect de "grêle fonctionnel".

La biopsie du grêle n'a pas été faite chez notre malade et n'est pas signalée par les autres auteurs.

- Le chimisme gastrique normal dans notre cas, était hyperchlorhydrique dans le cas de Bérès (d'après Delmont).

En réalité, le diagnostic de la malabsorption est simple étant donné le caractère évocateur des signes cliniques et la confirmation des troubles biologiques d'absorption. L'évolution de cette affection n'est pas prouvée dans les observations de la littérature, mais paraît devoir être sensible aux injections de gammaglobulines et au traitement antibiotique, puisque, selon toute vraisemblance, on doit admettre que la malabsorption chez ces malades est en relation avec l'infection digestive chronique.

III - Troubles Divers

Ils sont représentés essentiellement par l'hépatomégalie puisqu'il est difficile de considérer la splénomégalie (rencontrée avec une assez grande fréquence au cours de l'agammaglobulinémie) comme un symptôme digestif dans une maladie intéressant, à des degrés divers, le système réticulo-endothélial et hématopoïétique.

L'Hépatomégalie -

Elle est signalée en dehors des hépatites et des cirrhoses par plusieurs auteurs : Prassad 1 cas avec ponction-biopsie normale, Seltzer 1 cas, Wall 1 cas, Rohn 1 cas, etc.. Il s'agit d'un foie hypertrophié, débordant de 3 à 4 travers de doigts le rebord costal, de consistance normale, indolore, régulier, souvent accompagné d'hypertrophie splénique et ganglionnaire (ganglions cervico-axillaires), parfois même d'ictère (Citron). Les tests de floculation sont le plus souvent négatifs.

Il faut savoir interpréter avec prudence le bilan hépatique chez ces malades agammaglobulinémiques, car l'absence de gammaglobulines bouleverse les données habituelles des épreuves de flocculation.

Cerf et Coll. affirment que le seul fait de trouver une réaction de Mac-Lagan négative ou réaction de Kunkel-Zinc négative doit faire évoquer le diagnostic d'agammaglobulinémie.

En l'absence de données plus précises fournies par la littérature, on doit conclure qu'il s'agit soit d'un foie métabolique nutritionnel, soit d'un foie de stéatose ou peut-être d'amylose ; celle-ci étant favorisée par les infections prolongées puisqu'il est connu que nombre de maladies infectieuses chroniques (Amibiase, Rectocolite hémorragique, etc...), suppurations pulmonaires, stéatorrhées idiopathiques, s'accompagnent de ce type de lésions hépatiques.

Toutefois dans un cas rapporté par Citron une biopsie hépatique peropératoire ne montra aucune anomalie de cellules hépatiques chez un malade ayant cependant une hépatomégalie de 3 travers de doigts.

CHAPITRE VII

THERAPEUTIQUE

LA THERAPEUTIQUE

Ce problème de la thérapeutique n'est pas encore bien élucidé.

Parfois on aura recours à la chirurgie devant le tableau d'un syndrome abdominal aigu, c'est le cas de l'appendicite ou de la cholécystite.

Mais le plus souvent le traitement est médical, comportant l'administration des gammaglobulines et des antibiotiques en cas d'infections aiguës ou chroniques à répétition.

La dose moyenne de gammaglobulines à injecter se situe à 5 g par mois chez l'adulte et de 4 g par mois chez l'enfant, chaque injection correspondant à 330 mg de gammaglobulines et devant être espacée de 15 jours environ par rapport à la précédente.

Cette thérapeutique a été tentée par maints auteurs avec des résultats inégaux, souvent décevants, malgré l'énormité des doses employées (Siguier et Coll. notent un choc impressionnant après injection de gammaglobulines dénuée par ailleurs de tout effet bénéfique). Martin et Bronstein ont employé des doses massives de 50 g en perfusion et qui n'ont pas empêché la répétition des épisodes infectieux, parfois très sévères.

Ce traitement ne met donc pas le sujet à l'abri des manifestations infectieuses, tout au plus permet-il au malade de juguler la plupart de ces infections.

Toutefois l'inefficacité des injections intramusculaires de gammaglobulines a été signalée par certains auteurs (Julien Marie et Coll., Miguérès et Coll.).

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

I - L'agammaglobulinémie est une maladie rare, mais depuis la première description de Bruton en 1952, les cas rapportés se multiplient, qu'il s'agisse d'agammaglobulinémie congénitale de l'enfant ou acquise de l'adulte.

II - Une observation privilégiée d'agammaglobulinémie de l'adulte est rapportée. Il s'agit d'un homme de 29 ans, ayant présenté depuis son enfance des épisodes diarrhéiques à répétition, puis une tétanie, qui fut hospitalisé pour une cirrhose hypertrophique décompensée. Il s'agissait d'une cirrhose post-virale (transfusionnelle) qui fut mortelle en 18 mois.

III - Le bilan biologique confirmait en tous points le diagnostic d'agammaglobulinémie, en particulier : le taux de gammaglobulines dans le sérum ne dépassât jamais 3,8 à 4,5 g % (sur 7 examens) de même qu'il fût bas dans le liquide d'ascite, alors qu'il était normal dans le liquide céphalo-rachidien.

IV - Les données de la littérature confirment la gravité de l'hépatite virale chez l'agammaglobulinémique, puisque 6 observations ont été rapportées évoluant rapidement vers la mort soit par ictère aggravé, soit par cirrhose décompensée.

Cette notion pose de nombreux problèmes sur le plan de la physiopathologie de l'immunité.

V - En outre, la notion d'entérite agammaglobulinémique est étudiée - correspondant le plus souvent à une infection intestinale microbienne favorisée par le manque de moyens de défense. Il s'y associe parfois des signes de malabsorption pouvant conduire à des carences en calcium (tétanie), en fer, en vitamine (anémie). De nombreux exemples de ces troubles sont rapportés.

VI - Les autres manifestations digestives de l'agammaglobulinémie sont passées en revue : infections vésiculaires, mycoses, parasitoses, hépatosplénomégalie, etc..., dont la fréquence est moindre et la signification pathologique plus limitée que celle de l'hépatite ou de l'entérite agammaglobulinémiques.

Le Président de la Thèse :

VU, le Doyen :



VU et permis d'imprimer

LYON, le

26 FEV. 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Aron (E) - Vargues (R) - Michon (J) et Groussin (P) :
"L'Entérite Agammaglobulinémique"
Arch. des Maladies de l'appareil digestif, T 52 n° 5, Mai 1963 - pp 487/494.
- Bérès (P) - Wenger et Coll. :
The use of $\pm$ 131 trioline in the study of absorptive disorders in man.
Gastroenterology, 1957, 32, 1, 1.
- Bernier (G.M.) et Coll. :
Adult hypogammaglobulinemia analysis of 100 cases - The America Journal of Medecine, avril 1964, pp 618-623.
- Bernheim (M) - François (R) - Gilly (R) :
Les insuffisances engammaglobulines - A propos de 2 observations d'agammaglobulinémie congénitale - Ann. de Pédiatrie janv. 1957, 229/245. - Sema. des Hôpitaux de Paris 1957.
- Bridges (R.A.) - Condie (R.M.) - Zak (S.J.) - Good (R.A.) :
The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. J. Labo. a. clin. Med. 1959, 53, 331.
- Bruton (O) :
Agammaglobulinemia - Americ. Journ. Disc. Child. 84, 1952, 6-32 - Pediatrics, 9, 1952, 722.
A Decade with agammaglobulinemia - Journal Pediat. 1962, 60, 672.
- Burtin (P) :
Agammaglobulinémie - Rev. Française Et. Clin. et Biol. 1958, 3, 62.
- Carlier (J) et Humbert (L) :
Un cas d'agammaglobulinémie - Comptes rendus des colloques cliniques - Revue Méd. de Liège, 15, n° 5 - 1960 (mars).
- Cerf (M) - Cohen-Solal (J) et Cattani (R) :
Les hypogammaglobulinémies de l'adulte présumées idiopathiques - A propos d'un cas - Le Sang, 29, pp 177-197, 1958.
- Citron (K.M.) :
Agammaglobulinemia with splenomegaly - Brit. Med. Journ. 1957, 1, 1148.
- Cooke (W.J.) et Al. :
Brit. Med. J., 18, mai 1957.
- Czyzyk (A) - Poirier (A) :
Atrophie subaiguë du foie et Hypogammaglobulinémie - 1961 (juin), pp. 1884-1890, 31/6, 37e année.
- Delmont (J) :
La sprue non tropicale - Conceptions modernes à propos de 5 observations. Thèse de Marseille 1961.

- Freycon (F) :
Agammaglobulinémie familiale - Thèse de Lyon 1960 - Intern. Arch. Allergy
19, 4, 1961, 193.
- Girard (M) - Bel (A) - Coulot (M) et Revillard (J.P.) :
Evolution cirrhogène d'une hépatite virale sur terrain agammaglobulinémique -
Arch. des mala. de l'appareil digestif - T 51, n° 11 - nov. 1962, pp 14404-12.
- Girard (M) - Bel (A) Lyon :
La sprue nostras et les stéatorrhées idiopathiques d'origine intestinale - Revue
du Praticien - T 15, n° 5, 11 fév. 1965, pp 577-584.
- Good (R.A.) - Page (A.R.) :
Fatal complication of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia -
Am. Journ. of Med. 1960, 29, 804.
- Guichard (A) - Larbre (F) - Alex (R) :
Septicémie à staphylocoques, agammaglobulinémie et alymphocytopénie de
l'adulte - Lyon Médical 11 janv. 1959, pp 43-52.
- Janway (C.A.) - Gitlin (D) :
The gammaglobulins - In advances in pediatrics, 1957, 9, p 105.
- Jooffre (A) :
Agammaglobulinémie majeure, idiopathique avec splénomégalie considérable
chez un adulte bronchectasique - Journal de Médec. de Bordeaux - nov. 1964,
n° 11 - pp 1675-1691.
- Julien (Marie)-Hennequet (A)-Burtin (P) - Lefeuvre (J) et Corbin (J.L.) :
Agammaglobulinémie congénitale révélée par une diarrhée prolongée d'évolution
mortelle chez deux nourrissons - Sem. des Hôp. de Paris - Ann. de Pédiat.
janv. 1961 - pp 183-189.
- Kurshner (D.S.) - Dubin (A) et Coll. :
Familial hypogammaglobulinemia, splenomegaly and leucopenia - Am. Journ.
of Med. 1960, 29-33.
- Levy (C) :
L'agammaglobulinémie de l'enfant - France Médic. juin-juillet 1959, n° 6 -
pp 241-249.
- Martin (C) - Bronstein et Dray (J) :
Ann. Inst. Méd. 1957.
- Martin (C.M.) et Al. :
Journ. of Clin. Invest. 1957, T 36, n° 3, p 405.
- Miguérès (J) - Layssol (M) - Cabannes (R) - De Boissezon (J.F.) - Bellan (C).
- Moncke (C) :
Agammaglobulinémie essentielle - Schweiz Med. wschr, 84, 1954, 1033.
- Perrault (M) - Clavel (B) - Laplanche (C) :
Eléments de thérapeutique - Flammarion - 1959.
- Polonovski (C) - Colin (J) :
Explorations Biologiques en Pédiatrie, 2e édition - Sang pp 265-269, 1963.
- Rosecan (M) - Trobangh (F.E.) - Danforth (W.H.) :
Agammaglobulinemia in the adult. Am. J. of Med. 1955, 19, 303.

Sanford (J) - Favour (C) et Tribeman (M) :

Absence de gammaglobulinémie du sérum chez l'adulte. New England J. Med., 1954, 250, 1077.

Siguiet (F) - Betourne (C) - Levy (R) - Dousset (J) - Guedon (J) - Robel (P) :

A propos d'un cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie - Bull. et Mém. de la société médicale des Hôpitaux de Paris - 957 - 25, 909.

Vesin (P) - Hirsch (H. Marie) - Carasso (R) - Frumusan (P) - Cattani (R) :

Les carences immunitaires frustes - Nouvelles études cliniques et biologiques, Sem. des Hôp. Paris n° 1, 8 janv. 1964, pp 21-24.

Wall et Coll. :

Arch. Inst. Méd. 1955, T 95, p 33.

Warembourg (H) - Biserte (G) - Haves (R) et Stalnikiewi (Z) :

Etude des carences dissociées en anticorps de l'adulte âgé. - Lille Médicale 1963 - T 8, n° 2, p 147.

Wuhrmann (F) - Wunderly (C) :

Les protéines du sang humain - Flammarion 1961.

Young :

Am. J. Méd. 1955, T 19, p 222.

Zielinski (W) :

Les infections par agammaglobulinémie congénitale - Thèse de Paris - 1959, n° 273.

Zinnemann :

Am. Rev. Tub. and Pul. Dis., 1956, T 74, p 773.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Chapitre I Introduction	17
Chapitre II Rappel biologique et chimique de l'agammaglobulinémie....	18
Conclusions	22
Chapitre III Etude chimique de l'agammaglobulinémie.....	23
Chapitre IV Notre Observation	28
Chapitre V Commentaires.....	37
Chapitre VI Revue des manifestations digestives	41
I Les infections digestives	41
A) Les infections microbiennes	41
a) Entérite agammaglobulinémique	41
b) Appendicite	43
c) Cholécystite	43
d) D'autres infections	43
B) Les maladies virales	43
- Hépatite Virale	44
- Pancréatite.....	46
C) Les maladies parasitaires.....	46
D) Les infections mycosiques.....	46
II Le syndrome de malabsorption	46
III Troubles divers	48
Hépatomégalie	48
Chapitre VII Thérapeutique	50
Chapitre VIII Conclusions	52
Bibliographie	53

